Separat-Abdruck

aus

Beiträge zur klinischen Chirurgie.

Unter Mitwirkung von

Prof. Dr. **Garrè** in Bonn und Prof. Dr. **Küttner** in Breslau

redigiert von

Prof. Dr. **P. v. Bruns** in Tübingen.

Band LXIX. Heft 3.

Aus der chirurgischen Klinik zu Frankfurt a. M.

Experimentelle Studien zur Theorie der Aetiologie der Tumoren.

Von

Dr. **S. Löwenstein**,
Volontärassistent.

Tübingen
Verlag der H. Laupp'schen Buchhandlung
1910.

Bemerkung der Verlagsbuchhandlung:
Dieser Separatabdruck ist im Buchhandel nicht erhältlich.

XIX.

AUS DER
CHIRURGISCHEN KLINIK ZU FRANKFURT a. M.
DIREKTOR: GEH.-RAT PROF. DR. REHN.

Experimentelle Studien zur Theorie der Aetiologie der Tumoren.

Von

Dr. S. Löwenstein,
Volontärassistent.

(Hierzu 3 Abbildungen und Taf. XVIII—XXI.)

I. Traumatische Epithelcysten und Epithelverlagerungen.

Beim Menschen werden Epithelcysten fast immer nur an der Hohlhand und Volarseite der Finger oder an der großen Zehe, an letzterer nach vorausgegangener Operation von Unguis incarnatus und Zurücklassen eines Stückchens Nagelmatrix zwischen Nagelwall und Nagelbett, beobachtet. Sie entstehen fast immer nur nach Traumen: Stich, Biß, Quetschung und Schnitt. Ihr Wachstum beansprucht einige Monate bis Jahre, um einen gewöhnlich hanfkorn- oder linsengroßen, seltener bis haselnußgroßen Tumor zu ergeben. Derselbe macht meistens den Eindruck eines Ganglions. In der That aber handelt es sich um eine Cyste, deren Inhalt entweder Grütze, oder einen mehr flüssigen, bisweilen auch serösen Charakter zeigt. In seltenen Fällen findet man auch Verkalkungsprocesse.

Die Wand der Cyste ist entweder mit mehrschichtigem Epithel bekleidet, auf das nach außen ein derbes, kernarmes Bindegewebe

folgt, oder aber es ist keine bindegewebige Umhüllung vorhanden und kein Balg, sondern die äußere Hülle wird gebildet aus einer scheinbar homogenen, glänzenden Membran, die sich aber bei genauer Untersuchung als aus abgeplatteten, polygonalen, meist kernlosen epithelialen Zellen zusammengesetzt zeigt, die sich nach innen zu einem Atherombrei auflösen. Während dieser letzte Befund sich hauptsächlich bei älteren und größeren Epithelcysten zeigt, ist die epitheliale Provenienz viel deutlicher nachzuweisen bei den kleineren und kleinsten Tumoren. Hier finden wir von außen nach innen folgend den Schichten mehr weniger kubischer Zellen mit großen Kernen solche Zellformen anlagernd, die länglicher sind, granuliert werden, sich abplatten und endlich als verhornte Zellen dicht gedrängt, das Centrum der Geschwulst einnehmen, welch letzteres bei den kleinsten Geschwülstchen eine fest geballte, größere Epithelperle darstellt. Wichtig ist bei dem Befund, daß die äußeren Epithelschichten eine ganz analoge Anordnung zeigen, wie in der normalen Epidermis; an einzelnen Präparaten hat man sogar eine Andeutung der welligen Lagen des Rete Malpighi erkannt.

Diese Epithelcysten werden beobachtet fast ausschließlich bei männlichen Individuen, welche infolge ihrer Beschäftigung häufiger Fingerverletzungen ausgesetzt sind: Chirurgen, Metallarbeiter, Instrumentenmacher etc.

Die ersten, die traumatische Epithelcysten beschrieben, waren Groß, Micault, Masse, Audry und Lacroix, dann Reverdin, welch letzterer 32 Fälle aus der Litteratur zusammenstellte. Von Deutschen erwähnen zuerst Billroth und Küster „Atherome“ an der Griffläche der Finger. Alle diese Autoren, ebenso wie Garrè und Sparokutski stellen sich den Vorgang folgendermaßen vor: Wird bei einem Trauma ein lebensfähiges Epidermisstückchen tief in die Cutis, bezw. in die Subcutis hineingetrieben, so kommt es zuweilen vor, daß dieses Epidermisstückchen selbständig zu wachsen beginnt, wobei sich aber eine mehr weniger große Cyste ausbildet, die mit Epithelwänden versehen ist und einen flüssigen oder breiigen Inhalt enthält.

Franke nimmt fötalversprengste Keime als nötig zur Entstehung an und glaubt, daß Traumen oder andere Reize diese fötalen Keime zum Wuchern, d. h. zur Cystenbildung in diesem Falle, bringen.

Nach Garrè sollen besonders Stichwunden mit mehr weniger stumpfen Instrumenten dadurch die Epithelcysten erzeugen, daß ein

Stückchen Epithel mit seinen Gefäßen in die Tiefe dislociert wird und sich dort zu einer Cyste entwickelt, während die Wundränder über ihm zusammenheilen. Die Entstehung der Kugelform unserer Tumoren, denn dazu werden sie ja allgemein gerechnet, beruht wohl nach Ansicht der genannten Autoren auf der zuerst von Blaschko hervorgehobenen Tendenz aller Epithelzellen zu spiraligem Wachstum und zwar glaubt Garrè, daß ein centripetales Wachstum statthabe und daß die Abplattung der äußeren Zelllagen zu erklären sei durch den Druck, der durch die ständige Neubildung von Zellen hervorgerufen und der an der widerstandsfähigsten Bindegewebshülle am stärksten sei.

Experimentell suchten Kaufmann und Schwenninger unsere Frage zu lösen. Sie pflanzten Epithelinseln von einigen Quadratmillimetern an Hahnenkämmen durch Einnähen so ein, daß dieselben mit den tieferen Geweben ihre normale Verbindung behielten und die Wundränder über dem vergrabenen Gewebsstück exakt vereinigt wurden. Bei Wundheilung per primam zeigt nach wenigen Tagen die Epithelinsel auf dem Querschnitt eine Bogenform; durch lebhafte Epithelneubildung vergrößert sie sich dann nach der Seite und zwar in ganzer Dicke des Epithels und biegt sich endlich nach der Narbenstelle um. Schon in der zweiten Woche ist ein geschlossener Balg vorhanden, dessen Innenraum mit verhornten und desquamierten Pflasterepithelien ausgefüllt ist, die sich in Form von Zwiebelschalen übereinanderschichten. Mit dem Schluß des Cystenbalges schien das Wachstum der Geschwulst abgeschlossen. Am Aufbau hat nur das Deckepithel teilgenommen. Fig. 1, 2 und 3 mögen in schematischer Weise diese, auch von Garrè angenommene und seinem Aufsatz entnommene Illustration dieser Theorie wiedergeben (s. S. 696).

Im Gegensatz dazu ist Pels-Leusden der Ansicht: Vorbedingung zur Bildung solcher Tumoren ist ein Hohlraum, der im Bereiche der Cutis geschaffen ist und dessen Wandungen nicht sofort aneinanderheilen dürfen. Er führte deshalb bei Kaninchen Magnesiumplättchen in die Cutis des Ohres ein, glaubt aber, daß auch unter Umständen diesen Zweck ein Blutcoagulum erfülle. Nun erfolgt die Epidermisierung dieses Hohlraumes von Haarbälgen, Talg- oder Schweißdrüsen aus, und Pels-Leusden hält die Möglichkeit der Verlagerung eines Epidermiskeimes durch spitze Instrumente für ausgeschlossen.

Garrè beschreibt die Entwicklung einer Epithelcyste genau

an der Stelle des Fingers, an der sich Prof. B. mit einem scharfen Haken verletzt hatte, und er sowohl wie Chajes kommen durch diesen Fall nur zur Unterstützung der Kaufmann-Schwenninger'schen Theorie.

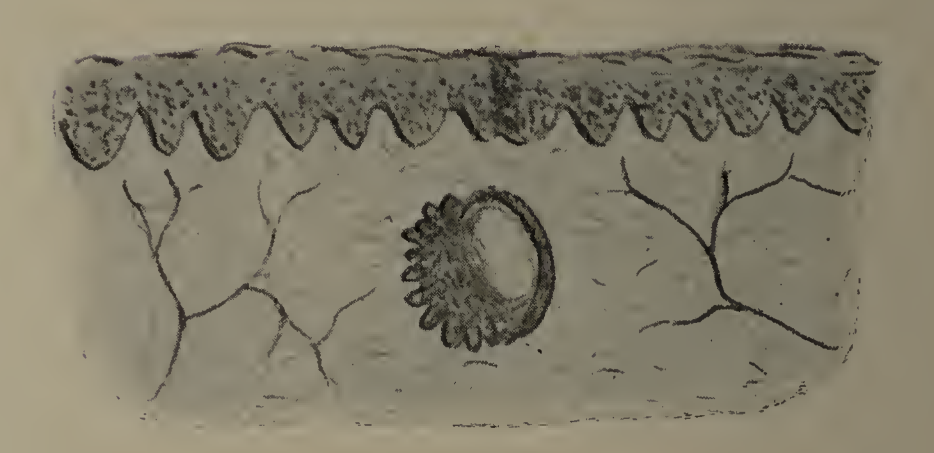
Fig. 1.



Fig. 2.



Fig. 3.



Die Behandlung der Epithelcysten muß nach Garrè eine gründliche Operation mit Exstirpation des Balges sein, da Recidive nach unvollständiger Operation beobachtet wurden, und ist Garrè der Auffassung, daß immer eine Cystenwand aus Epithellagen bestehend, also äußere proliferierende Lagen samt Balg vorhanden sein müßten, und daß, falls bei durch Operation entfernten und

dann untersuchten Epithelcysten nur eine scheinbar homogene oder bindegewebige Membran als Hülle gefunden wird, eben die fehlenden äußeren proliferierenden Lagen samt Balg zurückgeblieben sind und deshalb Recidive erzeugen können.

Gelegentlich einer Serie von Versuchen, die ich mit Kaninchen machte, um zu sehen, welche Einwirkungen Traumen in Verbindung mit, am Orte der traumatischen Einwirkungen voraufgehenden oder nachfolgenden, durch Injektion von Reizstoffen verursachten, Entzündungen verursachen würden, sah ich in einem Falle als Versuchsresultat mehrfache traumatische Epithelcysten entstehen.

Die Versuchsanordnung war folgende: Bei Kaninchen Nr. 6 wurden am 4. IV. in beide Ohren subkutan je 3 ccm einer wässerigen Aufschwemmung von fein zerkleinertem Tabak injiciert. In die dadurch entstandene entzündliche Schwellung am 26. IV. je 2 ccm einer mit Scharlachrot gesättigten heißen Xylol-Paraffin-Lösung; auf die bis zum 7. V. entstandenen Geschwüre (l. Ohr) resp. knotenförmige Verhärtungen (r. Ohr) ließ ich nun nach Auflegen einer dünnen Kompresse mehrere rasch hintereinander wiederholte leichte Hammerschläge einwirken. Am 19. V. war rechts das Ohr stark geschwollen und links das Geschwür kleiner, aber hartrandiger geworden. An diesem Tage Wiederholung der Hammerschläge in gleicher Weise. Am 27. V. ging das Tier bei einem weiteren Injektionsversuch ein.

Die Veränderungen an den Ohren mögen die Figuren 1—7 auf Taf. XVIII—XXI nach mikro-photographischen Aufnahmen wiedergeben. Figur 1—5 entstammen dem l. Ohr. Wir sehen zunächst mehrere größere Hohlräume herunterreichend und gelagert in die tiefer gelegenen Hautpartien. Die größeren Hohlräume erfüllt von einer krümeligen Detritusmasse, die umschlossen wird von einer Wand, gebildet aus mehrfachen epithelialen Zelllagen und nach innen begrenzt von einer mehr lamellösen Membran. Die ganz große Cyste (Fig. 5) enthält fast keine krümeligen Massen und ihre Wand wird nur mehr noch gebildet von einer derben, scheinbar bindegewebigen Membran. Kleinere, mehr im Stratum papillare des Corium gelegene Cysten zeigen sehr deutlich einen epithelialen Balg und in ihrem Centrum entweder Hohlräume, oder krümelige Massen oder Zwiebelschalenschichtungen der dasselbe ausfüllenden Substanzen. Kleine Cysten endlich zeigen eben den Beginn der centralen Verhornung und keratohyalinen Degeneration. An der Oberfläche des Epithels endlich sehen wir eine ganze Anzahl von unregelmäßigen Einbuchtungen und darinnen lagernd verhorntes, epidermoidales Material. Die größte meiner Epithelcysten erreichte den Umfang einer großen Erbse. In Fig. 6 u. 7, Taf. XX—XXI (r. Ohr) sehen wir außer einer großen Einbuchtung des Epithels und einer mehr oberflächlich gelegenen kleineren Epi-

thelcyste in sehr schöner Weise im Schnitt als inselförmig und verlagert imponierende Epithel-Absprengungen im Corium.

Besonders interessant scheint mir, aus diesen, die Prämissen der Cohnheim-Ribbert'schen Theorien von der Entstehung der Tumoren aus versprengten Zellgruppen gewissermaßen illustrierenden, Bildern entnehmen zu müssen, daß diese Epithelabsprengungen in typischster Weise nicht einen progressiven Charakter, wie sie ihn nach Cohnheim und Ribbert ja haben müßten, aufweisen, sondern im Gegenteil regressive Metamorphosen bereits zeigen, centrale Verhornung und kerato-hyaline Degeneration.

Das Resultat dieser experimentellen Ergebnisse möchte ich dahin zusammenfassen: Traumatische Epithelcysten können in der Weise entstehen, wie Pels-Leusden in seiner oben angegebenen Theorie es uns lehrt. Nur glaube ich, daß für die mehr oberflächlich gelagerten Epithelcysten die Entstehung so zu denken ist, daß durch eine traumatische Einwirkung Fetzen von Epidermis oder Hornschuppen eingetrieben werden in eine gleichzeitig traumatisch geschaffene Epithellücke, und daß über diesen Massen dann das Epithel sich sekundär schließt, worauf dann die ursprünglich als oberflächlichste gelagerten Epithelzellen, die nun die unteren und seitlichen Umrandungen der mit Epidermisschuppen gefüllten Kugeln oder Zapfen bilden, fortfahren, ihre normale Thätigkeit auszuüben, Epidermisschuppen zu bilden. Hierdurch kommt es einerseits zur Bildung einer das Innere der Cyste immer mehr ausfüllenden Hornmasse, andererseits durch den von dieser Masse gegen die Wandung immer stärker werdenden Druck zu einer fortschreitenden Abflachung der Epithelzellen eben dieser Wandung, die zum Schlusse nur noch aus flachen Bindegewebszellen oder gar aus kernlosen Lamellen zu bestehen scheint.

Für die tiefer gelegenen Cysten mag der Vorgang der sein, daß sie hervorgegangen sind entweder aus ursprünglich oberflächlicher gelegenen aber bereits in das lockere Corium hereinreichenden Epithel-Epidermisumschnürungen, oder aber, daß sie entstanden aus traumatischer Verlagerung ursprünglich ganz oberflächlicher, also Epidermis producierender, Epithelzellengruppen in die weicheren und lockereren Schichten unterhalb des Rete, ein Vorgang, den als sehr wohl möglich unsere letzten Bilder ja deutlich beweisen.

Traumatische Epithelcysten können sich bilden in mehrfacher Zahl und Größe und gehören sicherlich, auch da, wo durch den mechanischen Reiz der centripetal fortschreitenden Verhornung oder

käsigkrümeligen Degeneration der epitheliale Balg zum Schwinden gebracht wurde, denjenigen Bildungen an, die epithelialer Provenienz mit regressiven Metamorphosen zuzurechnen sind, nur möchte ich sie nicht als Tumoren in pathologisch-anatomischem Sinn bezeichnen, sondern als Balggeschwülste, gelagert unterhalb des Rete Malpighi oder aus diesem hereinreichend ins Corium. Ich selbst sah nie Epithelcysten entstehen, weder nach Trauma allein, noch nach entzündlichen Processen allein, und möchte, wenigstens für meine Fälle, der experimentell erzeugten Entzündung eine Disposition erzeugende Rolle gegenüber der posttraumatischen Epithelcystenentstehung zuschreiben.

II. Blasenblutung nach Benzidininjektion.

Als Erster brachte Rehn die Entstehung von Blasenpapillomen und -carcinomen in ursächlichen Zusammenhang mit durch die Harnorgane sich ausscheidenden chemischen Reizstoffen; er sah nämlich auffallender Weise häufig Blasentumoren bei Arbeitern, die lange Zeit in Anilinfarbwerken beschäftigt waren. Einer persönlichen Mitteilung von Excellenz Czerny folgend, wonach diese Blasentumoren besonders häufig bei denjenigen Arbeitern vorkommen sollen, die in diesen Betrieben mit Benzidin zu thun haben, experimentierte ich unter anderem auch mit diesem Stoff. Man hatte schon lange beobachtet, daß der eigentlichen Tumorbildung jahrelang anfallsweise auftretende Blasenblutungen vorausgehen, und pflegt nach dem Vorbild von Rehn gewissermaßen als erstes Stadium resp. Vorläufer der Blasentumoren die Blutungen, die selbstredend auch später in verstärktem Maße noch vorhanden zu sein pflegen, zu bezeichnen.

Meine Versuchsanordnung war folgende: Ich injicierte einem Kaninchen am 7. V. 3 ccm einer Benzidin-Oel-Emulsion (5 : 100) in das linke Ohr subkutan, dieselbe Menge am 19. V. ins rechte Ohr, am 27. V. ging das Tier unter Blutharnen ein. Makroskopisch zeigte sich die Blase verdünnt und mit blutigen Ekchymosen und Petechien durchsetzt. Das mikroskopische Bild der Blasenwand zeigt Taf. XX—XXI, Fig. 8. Wir sehen in der Submucosa und Muscularis stark erweiterte und ausgedehnte Blutgefäße zum Teil noch gefüllt mit Blut, das Epithel selbst kaum verändert. Die eigentliche Todesursache finde ich in der gleichzeitig nachweisbaren Nephritis parenchymatosa mittleren Grades.

Wenn ich auch durch dieses Experiment keineswegs behaupten kann oder will, daß hiermit für die Tumoren etwas bewiesen sein

soll, so ist doch meines Wissens zum ersten Male hierdurch experimentell erwiesen, daß Blasenblutungen entstehen können nach und durch Benzidin.

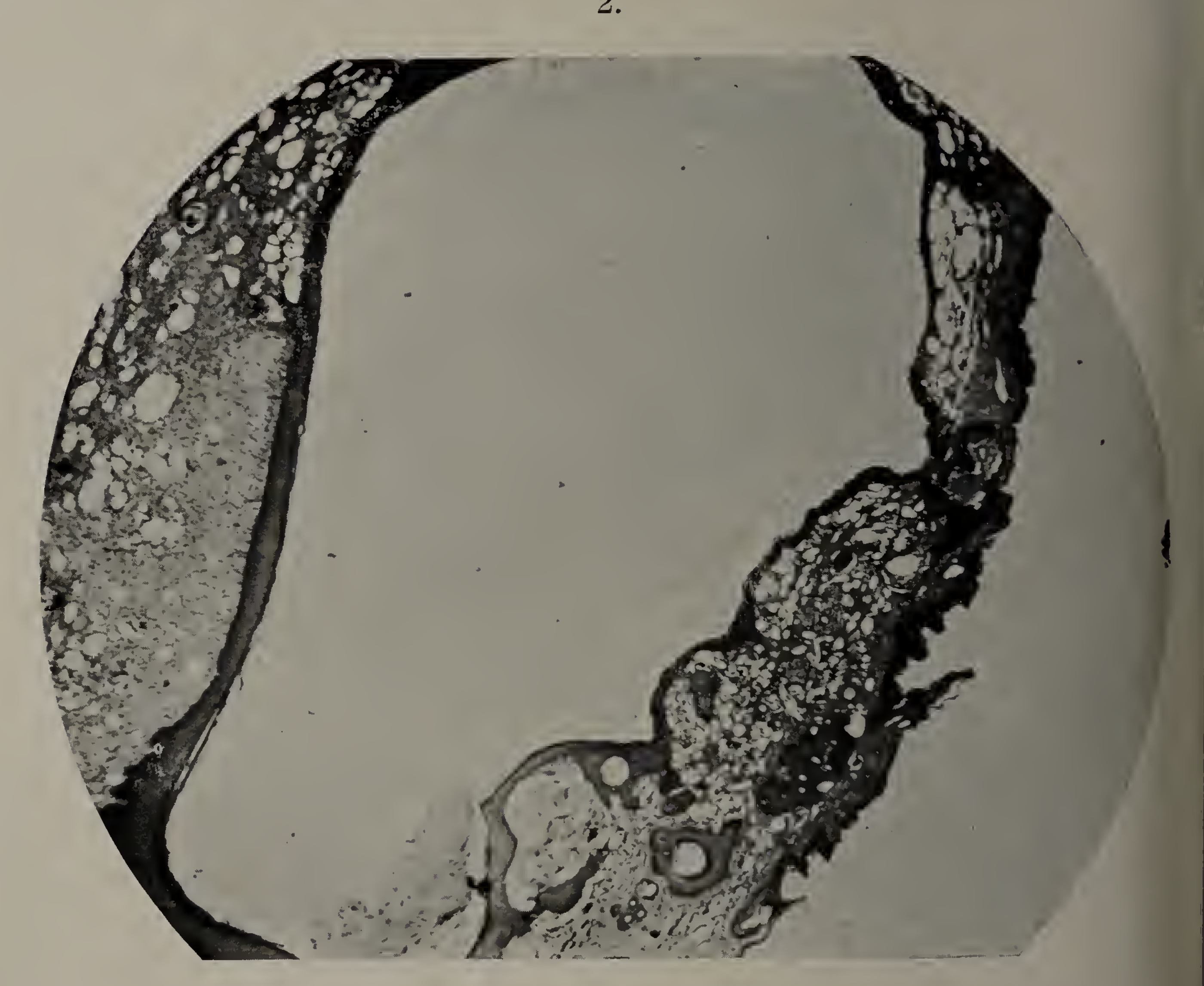
Litteratur.

Wörz, Ueber traumat. Epithelcysten. Diese Beiträge Bd. 18. — Garrè, Ueber traumat. Epithelcysten der Finger. Ebenda. Bd. 11. — Wegner, Beiträge zur Lehre von den traumat. Epithelcysten. Deutsche Zeitschr. f. Chir. Bd. 50. — Reverdin, Rev. méd. de la Suisse romande. 1887. — Kaufmann, Ueber Eukatarraphie von Epithel. Virch. Arch. Bd. 97. — Chajes, Berl. klin. Wochenschr. 1907. Nr. 49. — Sparokutski, Dermatol. Zeitschr. Bd. VI. S. 261. — Pels-Leusden, Deutsche med. Wochenschr. 1905. Nr. 34.

1.

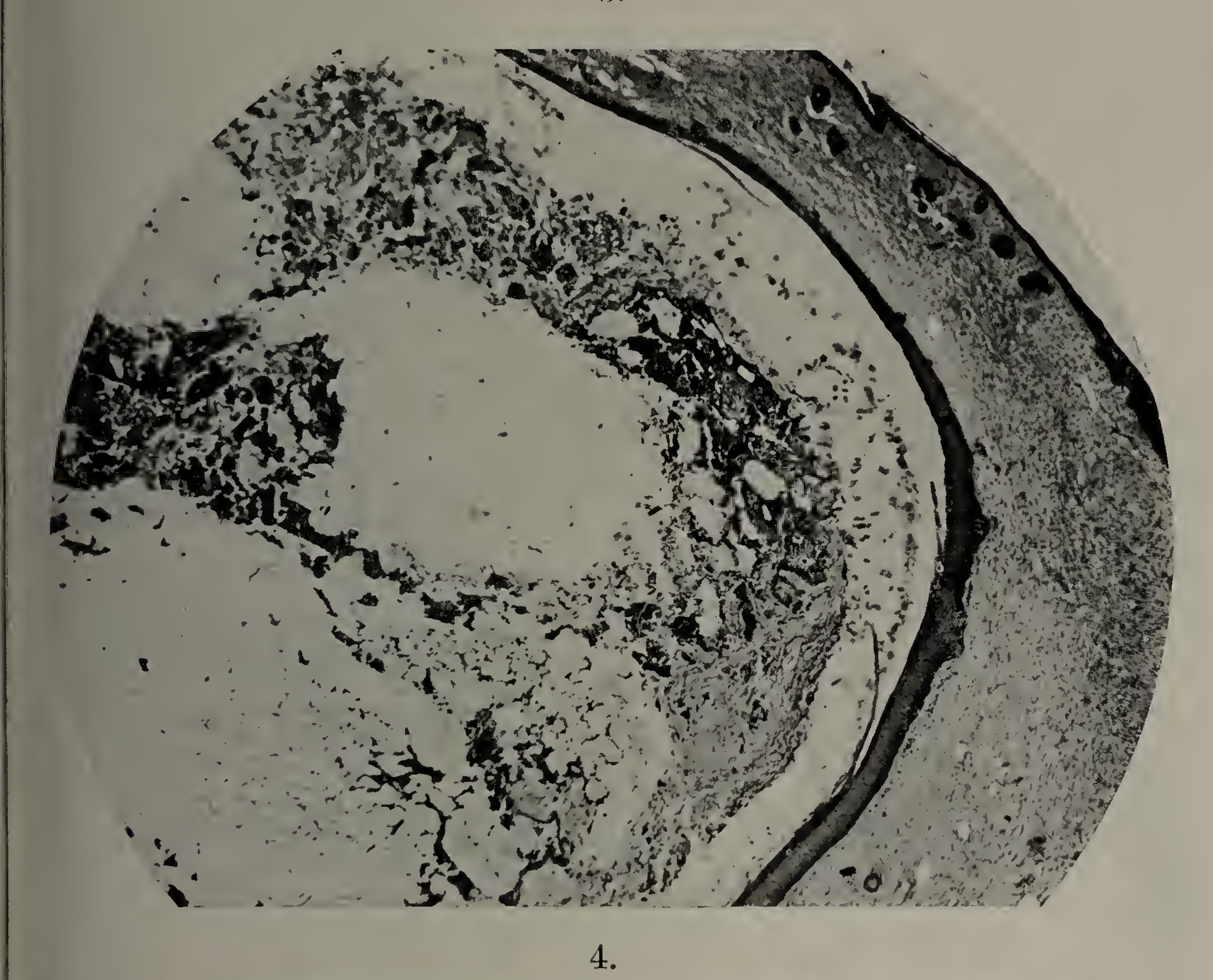


2.



H. Laupp

3.

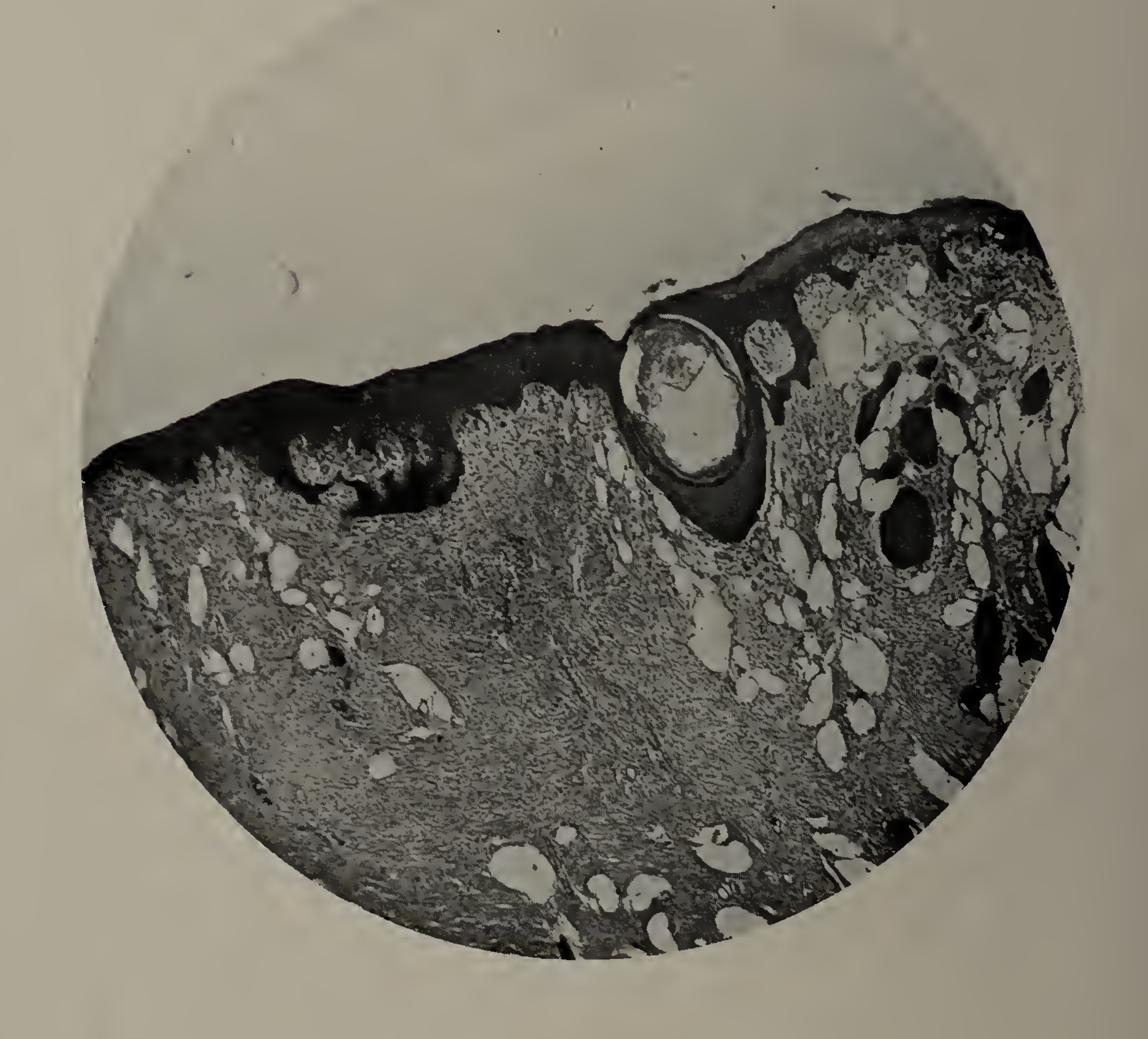


4.

5.

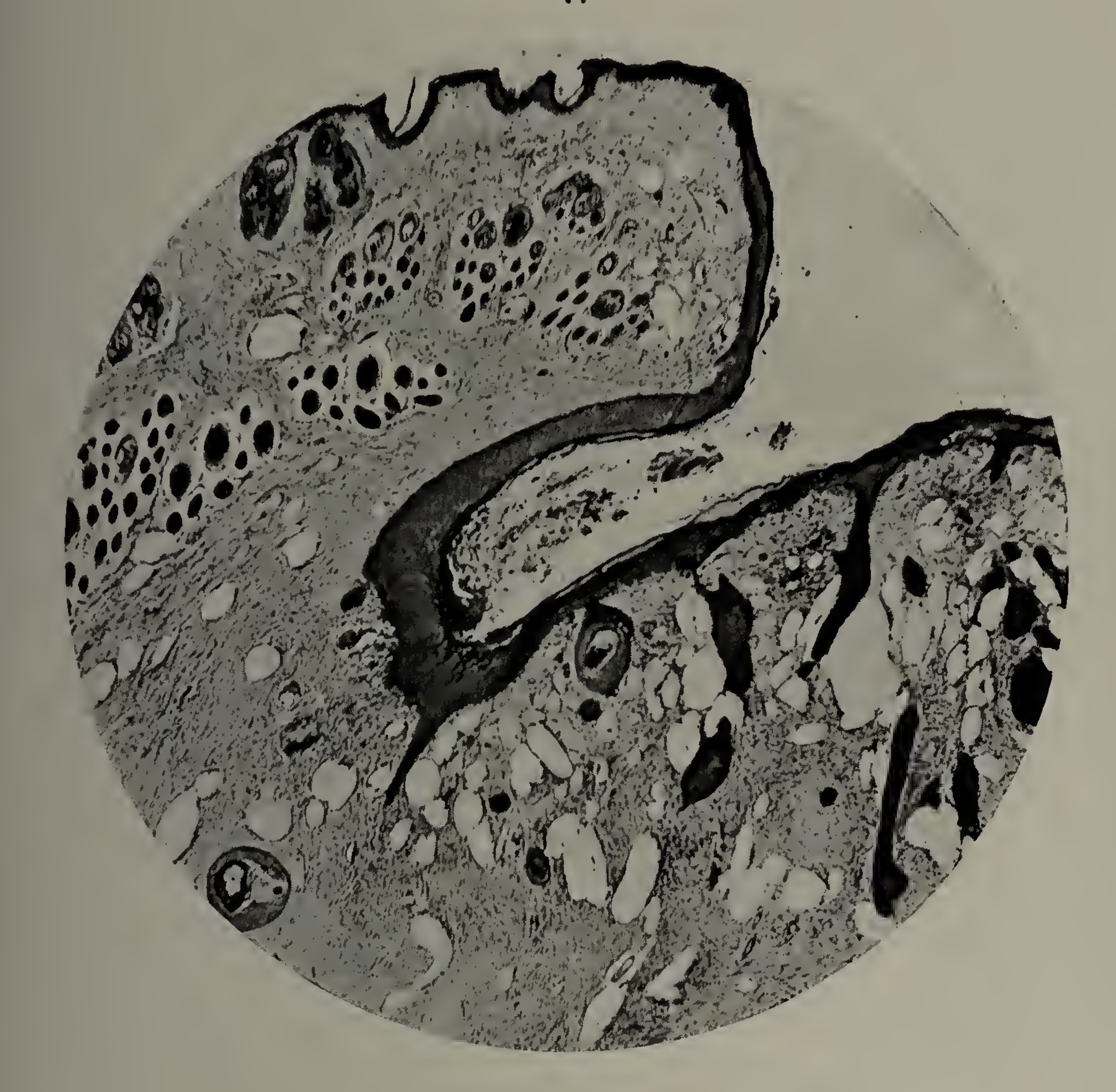


6.

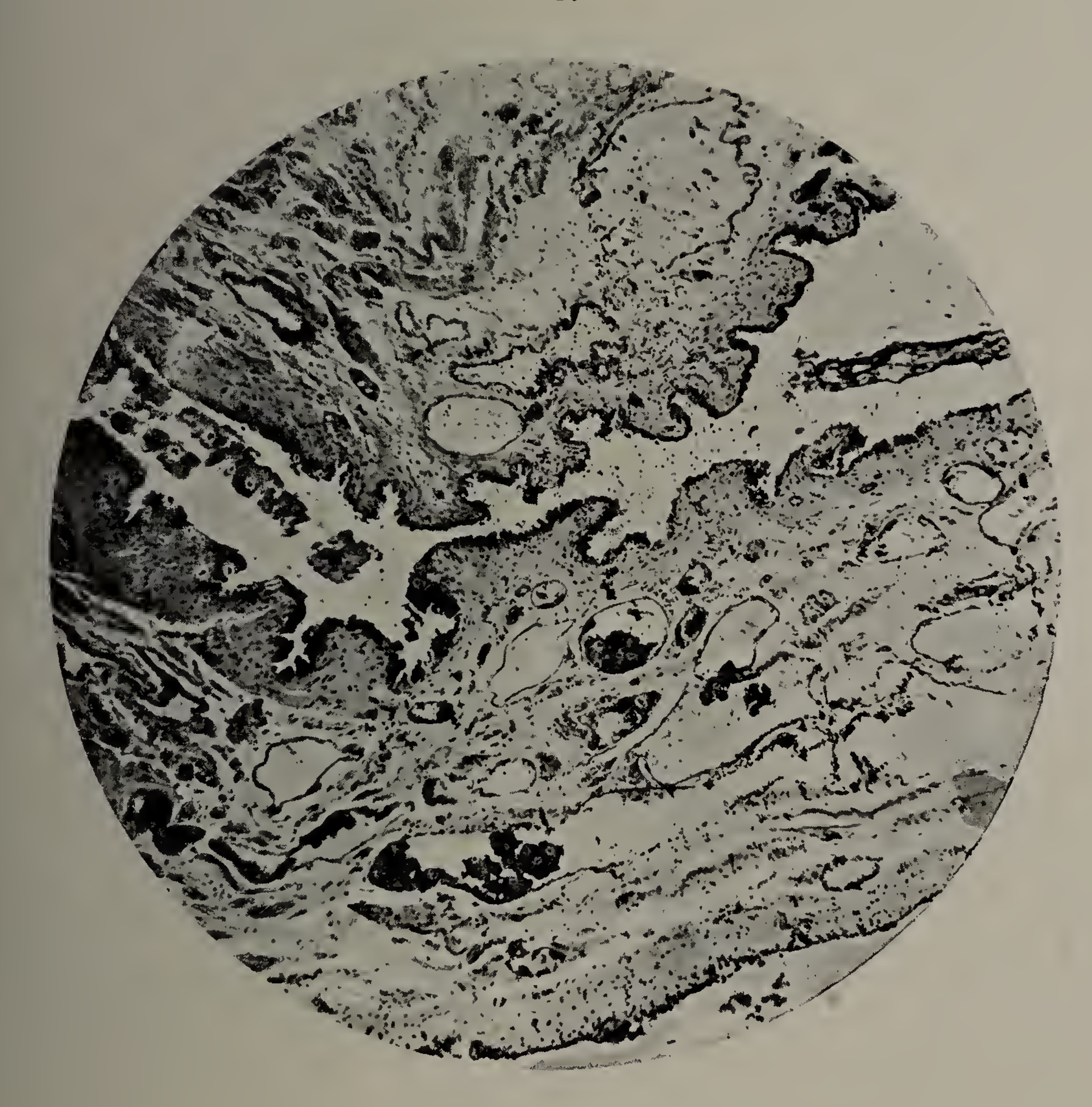


H. Laup

7.



8.



ingen.